

明 細 書

経口医薬組成物

技術分野

- [0001] 本発明は5-HT₃受容体拮抗剤を含むゼリー状経口医薬組成物に関する。より詳しくは、癌患者、高齢者又は嚥下障害の患者にとって服用し易く、外観および均一性等の保存安定性が確保された、ゼリー状経口医薬組成物に関する。

背景技術

- [0002] 抗悪性腫瘍剤を投与される患者(癌患者)にとって、副作用である悪心・嘔吐、唾液分泌減少等に伴う口渇、口内炎、舌炎、口角炎、食欲不振、胃部不快感、胃痛等は、大変苦しい屹のであり、なかでも嘔吐は癌患者を最も苦しめる副作用である。また、癌患者の中でも、特に高齢者又は嚥下障害者の癌患者の場合、唾液分泌減少や口渇により、服薬することが大変困難になることも問題のひとつである。

- [0003] 5-HT₃受容体拮抗剤は、抗悪性腫瘍剤の投与による副作用である悪心や嘔吐に対して優れた抑制効果を有する。5-HT₃受容体拮抗剤は、即効性が期待できる注射剤として主に使用されている。注射剤は入院している癌患者に使用される場合には問題がないが、一方、退院後の癌患者が、在宅や外来治療におけるセルフメディケーションのために注射剤を使用することは困難である。したがって、抗悪性腫瘍剤の投与を受ける退院後の癌患者が服用(内服)するための、悪心や嘔吐の制吐剤(好ましくは5-HT₃受容体拮抗剤の製剤)が必要とされている。

すなわち、悪心や嘔吐の制吐剤(例えば、5-HT₃受容体拮抗剤の製剤)であって、退院後の癌患者、特に高齢者又は嚥下障害者の癌患者が安心して服用できる製剤の開発が望まれている。

なお、これらの制吐剤は、臨床的には通常、抗悪性腫瘍剤の投与1～2時間前に内服されることが多い。

- [0004] 一般に、セルフメディケーションに対しては錠剤及び細粒剤等の経口製剤が適用されているが、これらの剤型は嚥下能力が低下した高齢者や嚥下障害者には服用が困難な剤型であり、さらには抗悪性腫瘍剤による過敏な嘔吐作用に対しても非常に

服用困難な剤型である。そこで、これらの患者にとって服用しやすい固形製剤として、口中の唾液で速やかに崩壊や溶解するタイプの錠剤も開発されている。しかしながら、癌患者、高齢者又は嚥下障害者の多くは、唾液分泌機能低下による口渇を伴うため、口中の唾液で崩壊または溶解するタイプの錠剤も、そのような患者にとっては服用性が向上した剤型とは言い難い。

- [0005] 一方、服用性が向上した剤型としてゼリー状の経口医薬組成物も知られている。例えば、離礁しにくく、安定性に優れ、のどごしがよいとつ特徴を有するゼリー状の経口医薬組成物(特開平9-187233)、ゼリー状の経口医薬組成物を簡便にかつ瞬時に服用することができる容器(特開平9-194346)などが報告されている。

発明の開示

- [0006] 本発明は、5-HT₃受容体拮抗剤を主薬とし、保存安定性が確保され、風味や喉ごしが良く、簡便な取り扱いで瞬時に服用することができるゼリー状の経口医薬組成物の製剤を提供することを課題とする。

それにより、癌患者(特に、唾液分泌機能低下による口渇を伴う患者)が服用しやすく、かつ抗悪性腫瘍剤による副作用(悪心・嘔吐)を抑制する製剤を提供することを課題とする。

- [0007] 本発明者らは、上記状況を踏まえて鋭意研究した結果、5-HT₃受容体拮抗剤、ゲルイ₁剤及び水を含み、pHが7以下であるゼリー状製剤が、保存安定性に優れ、風味や喉ごしが良く、癌患者(特に唾液分泌機能低下による口渇を伴う患者)にとって服用しやすく、かつ抗悪性腫瘍剤による副作用(悪心・嘔吐)を抑制する製剤であることを見出した。

- [0008] すなわち、本発明は以下に示す通りである。

[1] 5-HT₃受容体拮抗剤、ゲルイ₁剤および水を含み、pHが7以下であるゼリー状経口医薬組成物。

[2] 還元剤をさらに含む、[1]に記載の経口医薬組成物。

[3] 前記5-HT₃受容体拮抗剤がアザセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、ラモセトロンもしくはオンダンセトロン、またはこれらの有機酸塩もしくは無機酸塩である、[1]または[2]に記載の経口医薬組成物。

[4] 前記ゲル化剤が、カラギーナン、ペクチン、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、マンナン、コンニャク、コンニャクマンナン、グルコマンナン、キトサン、キサンタンガム、タマリント種子多糖類、ジェランガム、カラヤガム、もしくはカシアガム、またはこれらの2種以上の組み合わせである、[1]または[2]に記載の経口医薬組成物。

[5] 前記ゲル化剤がカラギーナンを含み、該カラギーナンがカッパ(κ)カラギーナン及び／又はイオタ(ι)カラギーナンである、[1]または[2]に記載の経口医薬組成物。

[6] 増粘剤をさらに含み、該増粘剤がローカストビーンガム、アラビアゴム、トラガント、デキストリン、デキストラン、アラビノガラクトサン、プルラン、カルメロースナトリウム、ヒドロプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、コポリドン、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、もしくはマクロゴール、またはこれらの2種以上の組み合わせである、[1]または[2]に記載の経口医薬組成物。

[7] カリウムまたはカルシウムの水溶性塩類をさらに含み、[1]または[2]に記載の経口医薬組成物。

[8] [1]～[7]のいずれかに記載の経口医薬組成物を遮光タイプの容器に収容させた経口医薬。

発明を実施するための最良の形態

[0009] 本発明のゼリー状経口医薬組成物(以下、本発明の組成物とも称する)は、5-HT₃受容体拮抗剤、ゲル化剤及び水を含み、pHが7以下であることを特徴とする。

[0010] 本発明の組成物に含まれる5-HT₃受容体拮抗剤の例には、アゼセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、ラモセトロン及びオンダンセトロンが含まれる(以下、これらを総称して「セトロン剤」とも称する)。組成物中において5-HT₃受容体拮抗剤(好ましくはセトロン剤)は、製剤処方条件(pHや存在するアニオンの種類など)によって、カチオンとの塩(例えば塩酸塩)として、アニオンとの塩として、遊離体として、またはこれらの混合物として存在している。

[0011] 5-HT₃受容体拮抗剤は、一回あたり、通常、約1～11mg服用される(5-HT₃受容体

拮抗剤の種類によって異なる)。また、服用しやすい(例えば一口で服用できる)本発明のゼリー剤の重量の目安は、約0.5～約10gである。よって、5-HT₃受容体拮抗剤の含有量は、組成物全量に対して0.001～20質量%であることが好ましく、0.01～10質量%であることがより好ましい。

- [0012] 本発明の組成物に含まれるゲル化剤は、カラギーナン、ペクチン、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、マンナン、コンニャク、コンニャクマンナン、グルコマンナン、キトサン、キサンタンガム、タマリント種子多糖類、ジェランガム、カラヤガム、カシアガム、タラガム、グアーガム、サイリウムシートガム、ガソティガムなどが挙げられ、これらを単独で又は2種以上を併用する。

これらゲル化剤のゼリー状組成物全量に対する添加量は0.01～7質量%、より好ましくは0.05～5質量%、更に好ましくは0.1～3質量%である。

- [0013] 本発明の組成物に含まれるゲル化剤の少なくとも一部はカラギーナンまたはペクチン(特にカラギーナン)であることが好ましい。カラギーナンまたはペクチンは、後述するように、増粘剤(特にローカストビーンガム)と組み合わせられることにより、組成物の特性を改善し得るからである。

- [0014] カラギーナンは、海藻から抽出された多糖類で、分子中に含まれる硫酸基およびアンヒドロ基の量の相違によってカッパ(κ)、イオタ(ι)及びラムダ(λ)の3つのタイプがある。本発明の組成物に含まれるカラギーナンはいずれのタイプのものでもよいが、好ましくはカッパタイプのカラギーナンもしくはイオタタイプのカラギーナン、またはそれらの混合物である。

本発明者等は、5-HT₃受容体拮抗剤(好ましくはセトロン剤)又はその有機酸塩もしくは無機酸塩が、カッパタイプまたはイオタタイプのカラギーナンのゼリー状ゲル形成を阻害することがないことを見出した。カラギーナンは、水に分散されて約60℃以上に加熱されると、ランダムコイル状分子となって溶解する。この溶液を冷却していくと、分子間の会合によりダブルヘリックスが形成され、これがジャンクションゾーンとなってゼリー状ゲルが形成される。しかしながら、5-HT₃受容体拮抗剤(好ましくはセトロン剤)又はその有機酸塩もしくは無機酸塩は、ラムダタイプのカラギーナンのダブルヘリックスの形成を阻害し得るため、ゼリー状ゲルを形成させないことがあると考えられる。

したがって、前記したように本発明の組成物に含まれるカラギーナンは、カップタイプのカラギーナンもしくはイオタタイプのカラギーナン、またはそれらの混合物であることが好ましい。

- [0015] 本発明の組成物に含まれるカラギーナン(好ましくは、カップ及び／又はイオタタイプ)の含有量は、総量で、組成物全量に対して0.02～5.0質量%、より好ましくは0.03～3.0質量%、更に好ましくは0.05～1.5質量%である。
- [0016] 前記したように、本発明の組成物はpHが7以下であることを特徴とする。好ましくはpHが3～7、より好ましくは5～7の範囲である。該範囲のpHの組成物中において、5-HT₃受容体拮抗剤(好ましくはセトロン剤)が安定に存在するからである。
- [0017] 本発明者は、pH8～3の水溶液中における、各セトロン剤(アゼセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、ラモセトロン、またはオンダンセトロン)の安定性を調査した。すなわち、各セトロン剤の水溶液(0.1w/w%)を、塩酸又は水酸化ナトリウムで各種pH(8～3)に調整し、40℃にて3ヶ月間保存した後、溶液の外観と味を観察した。その結果、いずれのセトロン剤についても、pH8の水溶液は微黄色に着色したが、一方、pH3～7の水溶液は無色であり、pH3～7の水溶液中でセトロン剤が安定に存在することを見出した。この結果と同様に、pH3～7(好ましくはpH5～7)の水系ゲルにおいても、5-HT₃受容体拮抗剤(好ましくはセトロン剤)が安定に存在する。
- [0018] したがって、本発明の組成物は、前記pHに安定に調整されるため、pH調節剤及び／又は緩衝剤を含むことができる。pH調節剤としては、具体的にはクエン酸とその塩、リン酸とその塩、希塩酸、酒石酸、dl-リンゴ酸又はコハク酸等の有機酸塩が挙げられる。緩衝剤としては、具体例としてはクエン酸、グルタミン酸、酒石酸、dl-リンゴ酸又はコハク酸等の酸、その金属塩類などが挙げられる。
- [0019] 本発明の組成物は、5-HT₃受容体拮抗剤またはその塩(有機酸塩もしくは無機酸塩)、ゲル化剤(好ましくはカルバもしくはイオタタイプのカラギーナンまたはペクチン)、及び水を含むすれば、ゼリー状経口医薬組成物の品質としてほぼ満足でありうる。しかしながら、さらに成形性を高めたり、離水性を低下させたり、より良好な品質を得るために、任意の成分を含むさせることができる。任意成分の例には、増粘剤、カリウムまたはナトリウムの水溶性塩類、還元剤、多価アルコール、緩衝剤、防腐剤、甘味

料、及び香料などが含まれる。

[0020] 本発明の組成物は、前記任意成分のうち増粘剤を含むことが好ましい。増粘剤の例には、ローカストビーンガム、アラビアゴム、トラガント、デキストリン、デキストラン、アラビノガラクトタン、プルラン、カルメロースナトリウム、ヒドロプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、コポリドン、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、マクロゴールなどが含まれる。これらを単独で用いてもよいし、2種以上を組み合わせ用いてもよい。

[0021] 前記増粘剤のうち、カロブ(C_{ob})樹から抽出されるガラクトマンナン多糖増粘剤のローカストビーンガムが好ましく例示される。ローカストビーンガムは、ゲル化剤であるカラギーナンと組み合わせられると、より高いゼリー強度と低い離水性を有する組成物を与え得るからである。これは、カラギーナンのダブルヘリックス部に、ガラクトマンナン多糖増粘剤のローカストビーンガムのマンナン部が会合して、複合ジャンクゾーンが形成されることにより、強いゲルが形成されるためであると考えることができる。

また、ローカストビーンガムは、ペクチンと組み合わせられることによってもより低い離水性を有するゼリー状組成物を与え得る。

[0022] 本発明の組成物における増粘剤の含有量は、増粘剤の種類によって適宜選択すればよいが、目安としては、組成物全量に対して、0.02～5質量%、より好ましくは0.03～3質量%、更に好ましくは0.05～2質量%程度である。例えば、ローカストビーンガムであれば、0.05～2質量%である。

増粘剤を含有させることにより、さらにゲルが補強されるので、脆くて離水しやすい傾向が改善されたゼリー状組成物が得られる。

[0023] 本発明の組成物は、カルシウムなどの二価の金属イオン、三価の金属イオン又はカリウムイオンを含むことも好ましい。特に、本発明の組成物に含まれるゲル化剤の少なくとも一部が、ペクチン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、マンナン、グルコマンナン、カラギーナン、キサンタンガム、タマリント種子多糖類、ジェランガム、カラヤガム、カシアガム、タラガム、グアーガム、サイリウムシートガム、ガッセイガム等である場合に、前記金属イオンによりゲル化が促進される。

前記金属イオンのうち、カルシウム又はカリウムイオン等の金属イオンの水溶性塩類（塩化物、リン酸塩、硫酸等の無機塩、又は乳酸、クエン酸等の有機酸塩等）を含有させることは、組成物のゼリー化とその安定性の増進に有効であることが見出された。

また、該カルシウム又はカリウムイオン等の塩は本発明のゼリー剤に強度を与えることができるので、これらを用いることで、食感（歯ごたえなど）の異なるゼリー剤を好みに応じて製造することができる。

[0024] 本発明の組成物における金属イオン塩類の含有量は、ゲル化剤の種類及び量によって異なるが、例えば、ゲル化剤がカラギーナンであれば、カラギーナンの添加量に対して1～15質量%、より好ましくは2～12質量%、更に好ましくは4～10質量%である。

[0025] 本発明の組成物は、前記任意成分のうち還元剤を含むことも好ましい。還元剤の例には、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ビタミンE、BHA、BHT、アスコルビン酸、塩酸システイン、チオグリコール酸ナトリウム、チオリンゴ酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウムなどが含まれる。好ましくは、汎用性やコストの面からピロ亜硫酸ナトリウム又はアスコルビン酸などが挙げられる。

[0026] 還元剤を含有させることにより、本発明の組成物である経口医薬の着色等の経時変化に及ぼす酸素や光の影響を軽減することができる。組成物における還元剤の含有量は、その種類に応じて適宜決定され、内服製剤に対する医薬品添加物として認められている量の範囲に基づいて設定される。

また後述の試験例で示されているように、還元剤存在下で製造された本発明の組成物は変色が防止され得る。この変色は、5-HT₃受容体拮抗剤の分解によるものであると推定される。前記変色を防止するには、該製造における加熱工程において還元剤が存在することが特に好ましい。

[0027] 前記したように、本発明のゼリー状組成物には、味、香り、口当たり及び飲みやすさ等の性質を調整する目的で、多価アルコール類、甘味料、香料、防腐剤などを含有することができる。

多価アルコール類の例には、グリセリン、プロピレングリコール、D-ソルビトール、

キシリトール、マンニトール、エリスリトール、スクラロース等が含まれ、

甘味料としては、果糖、精製白糖、パラチノース、トレハロース、オリゴ糖、アスパルテーム、異性化糖、果糖、黒砂糖、サッカリン、サッカリンナトリウム、アマチャ、アマチャ末、ステビオシド、カンゾウ、カンゾウエキス、ブドウ糖、水アメ、アメ粉、還元麦芽糖水アメ、寒梅粉等が含まれ、

香料の例には、ウイキョウ、ウイキョウ油、オレンジ、オレンジエキス、オレンジエッセンス、オレンジ油、ハッカ水、ハッカ油、ハチミツ、d-ボルネオール、dl-メントール、l-メントール、ユーカリ油、ラベンダー油、レモン油、ローズ油、シュガーフレーバー、バニラフレーバー、バニリン、チョコレートフレーバーA22736、フルーツフレーバー、チェリーフレーバー、エチルバニリン、各種の果汁等が含まれ、

防腐剤の例には、安息香酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ソルビン酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸イソブチル、同イソプロピル、同エチル、同ブチル、同プロピル、同メチル等の医薬品添加物として認められている防腐剤が含まれる。

これらの添加量は各々、内服製剤に対して医薬品添加物として使用実績的に認められている量の範囲に基づいて設定される。

[0028] 本発明の組成物は、セルフメディケーションに適した使い捨て容器に充填して経口医薬とされることが好ましい。該使い捨て容器、及び充填方法としては、特開平9-194346に記載されたような容器及び方法を用いることができる。

また、該容器は遮光タイプであることが好ましい。遮光タイプの容器とは、例えば褐色等に着色した容器が挙げられる。

[0029] 本発明の組成物は、5-HT₃受容体拮抗剤を含むこと以外は、通常のゼリー状組成物の製造方法にしたがって製造することができ、本発明の経口医薬は、それを容器に含有させることで製造することができる。

例えば、本発明の組成物は5-HT₃受容体拮抗剤、ゲル化剤及び水の混合物を撹拌することで製造することができ、好ましくは5-HT₃受容体拮抗剤、ゲル化剤、還元剤及び水の混合物を撹拌することで製造することができる。

具体的には、例えば以下の工程にしたがって製造されるが、これに限定されること

はない。

- [0030] 第1工程:調製槽に精製水と緩衝剤を秤取り約室温又は加熱して攪拌溶解する
 第2工程:pH調整剤を添加する
 第3工程:5-HT₃受容体拮抗剤及び還元剤を添加し、加熱攪拌溶解する
 第4工程:ゲル化剤及び必要に応じて増粘剤を添加し、加熱攪拌溶解する
 第5工程:防腐剤、香料、甘味料等を添加し、1時間加熱し殺菌する
 第6工程:調製槽内の薬液温度を加温保持しつつ、セルフメディケーションに適した一回飲みきり型の使い捨て容器に分注充填する
 第7工程:冷却装置で冷却・固化させて、包装機によりピロー包装し、経口医薬とする
- [0031] 各工程で用いられる成分(5-HT₃受容体拮抗剤、ゲル化剤、還元剤など)の種類及び配合量は、前記した本発明の組成物の成分の種類及び含有量と同様にすればよい。

第3工程で用いられる5-HT₃受容体拮抗剤は、好ましくはセトロン剤(アザセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、ラモセトロンもしくはオンダンセトロンなど)であり、通常塩酸塩として添加される。

第3～5工程の加熱温度は、好ましくは60～95℃、より好ましくは80～90℃である。

還元剤の添加は、5-HT₃受容体拮抗剤の添加(第3工程)と同時に、あるいはその直後に行われることが好ましい。すなわち、本発明の組成物の製造における加熱工程は、還元剤の存在下で行われることが好ましい。

- [0032] 以下、実施例及び試験例を参照して、本発明をさらに詳細に説明するが、これらにより本発明の範囲が限定されることはない。

実施例

[0033] <実施例1>

前述の調製方法に準じて、ゼリー状組成物の経口医薬を製造した。

すなわち、調製槽にて、精製水(107.23g)とクエン酸(0.12g)とクエン酸ナトリウム(1g)の混合物を室温または成り行き温度にて攪拌して溶解させた。この溶液のpHは6.5であった。これに塩酸グラニセトロン(147.4mg)、およびピロ亜硫酸ナトリウ

ム(0.1g)を添加し、80～90℃にて撹拌して溶解させた。これに、パカラギーナン(0.4g)、イオタカラギーナン(0.8g)、及びローカストビーンガム(0.4g)、デキストリン(5g)、ポリアクリル酸ナトリウム(4mg)を添加し、80～90℃にて撹拌して溶解させた。さらに、D-ソルビトール(56g)、グリセリン(27g)、パラオキシ安息香酸プロピル(0.5g)、香料(微量)を添加し、さらに精製水を適宜加えて全体で198gになるように調整した。これを80～90℃にて1時間加熱して殺菌処理した。

調製槽内の薬液温度を維持しながら、飲みきり型の使い捨て容器に分注充填した(3g)。分注後、冷却装置にて冷却・固化させて、包装機によりピロー包装した。

[0034] <実施例2～34および比較例1>

以下、実施例1と同様にして、下記表1～6の処方に従い、実施例2～34、及び比較例1のゼリー状組成物の経口医薬を製造した。

[0035] [表1]

成分 及び pH	配合量				
	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
s-HT 受容体拮抗剤	塩酸 クラニセトロン 147.4mg	塩酸 アザセトロン 728.8mg	塩酸 トロピセトロン 372.2mg	塩酸 ラモセトロン 66mg	塩酸 オンダンセトロン 330mg
カッパカラギーナン (三晶併製)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
イオタカラギーナン (三晶併製)	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g
ローカストビーンガム (cc ケルコ仕 三栄源 調剤)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
デキストリン (日局 14 : 日薬化学)	5g	5g	5g	5g	5g
クエン酸 (日局 14)	0.12g	0.12g	0.12g	0.12g	0.12g
クエン酸ナトリウム (日局 14)	1g	1g	1g	1g	1g
ポリタリノール硫酸ナトリウム (日本純粋化学製)	4mg	4mg	4mg	4mg	4mg
D-ソルビトール (日局 14)	56g	56g	56g	56g	56g
グリセリン (日局 14)	27g	27g	27g	27g	27g
ピロ亜硫酸ナトリウム (大東化学社製)	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
パラオキシ安息香酸 プロピル (日局 14)	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g
香料	微量	微量	微量	微量	微量
pH	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
精製水を加えて全量を198gに調整し、容器に充填					

[0036] [表2]

成分 及び pH	配合量				
	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10
5-HT ₃ 受容体拮抗剤	塩酸 クラニセトロン 147.4mg	塩酸 アザセトロン 728.8mg	塩酸 トロピセトロン 372.2mg	塩酸 ラモセトロン 66mg	塩酸 オンダンセトロン 330mg
カッパカラギーナン (三晶株製)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
イオタカラギーナン (三晶株製)	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g
ローカストヒーンガム (CPケルコ社、三栄源)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
ヒトロキンプロビル	2g	2g	2g	2g	2g
セルロース (信越化学株製)	2g	2g	2g	2g	2g
クエン酸 (日局14)	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g
磷酸水素二ナトリウム	2g	2g	2g	2g	2g
サノカリンナトリウム (日局14)	0.132g	0.132g	0.132g	0.132g	0.132g
D-ソルビトール (日局14)	56g	56g	56g	56g	56g
グリセリン (日局14)	27g	27g	27g	27g	27g
アスコルビン酸 (日局14)	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
パラオキシ安息香酸 プロビル (日局14)	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g
香料	微量	微量	微量	微量	微量
pH	6	6	6	6	6
精製水を加えて全量を198gに調整し、容器に充填。					

[0037] [表3]

成分 及び pH	配合量				
	実施例 1 1	実施例 1 2	実施例 1 3	実施例 1 4	実施例 1 5
5-HT 受容体拮抗剤	塩酸 クラニセトロノ 147.4mg	塩酸 アザセトロノ 728.8mg	塩酸 トロピセトロノ 372.2mg	塩酸 ラモセト 60mg	塩酸 オンダンセトロン 330mg
カノバカラギーナン （三晶製）	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
イオタカラギーナン （三晶製）	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g
グアーガム（三栄源 FFI）	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
カゼイン（三晶製）	3g	3g	3g	3g	3g
クエン酸（日局 14）	0.12g	0.12g	0.12g	0.12g	0.12g
クエン酸ナトリウム （日局 14）	1g	1g	1g	1g	1g
プルラン	10g	10g	10g	10g	10g
還元麦芽糖水あめ （三栄 FFI）	40g	40g	40g	40g	40g
クリセリン（日局 14）	27g	27g	27g	27g	27g
ピロ亜硫酸ナトリウム （大東化学社製）	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
パラオキ 按 自香酸 プロピル 旧局 14）	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g
香料	微量	微量	微量	微量	微量
pH	6	6	6	6	6
精製水を加えて全量を198gに調整し、容器に充填					

[0038] [表4]

成分 及び pH	配合量				
	実施例 16	実施例 17	実施例 18	実施例 19	実施例 20
S-HT 受容体拮抗剤	塩酸 クラニセトロン 147.4mg	塩酸 アザセトロン 728.8mg	塩酸 トロピセトロン 372.2mg	塩酸 ラモセトロン 60mg	塩酸 オンタンセトロン 330mg
ペクチン (三晶糖製)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
イオタカラギーナン (三晶糖製)	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g
カッパカラギーナン 二晶糖製	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
キサンタンガム 二晶糖製	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g
カルメロースナトリウム	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g
クエン酸 (日局 14)	0.3g	0.3g	0.3g	0.3g	0.3g
リン酸水素ナトリウム (日局 14)	2g	2g	2g	2g	2g
D-ソルビトール (日局 14)	40g	40g	40g	40g	40g
クリセリン (日局 14)	27g	27g	27g	27g	27g
ピロ亜硫酸ナトリウム 吠東化学社製	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
パラオキシ安息香酸 プロピル (日局 14)	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g
香料	微量	微量	微量	微量	微量
pH	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
精製水 100g 全量 0.989g 容器 1g 低					

[0039] [表5]

成分 及び pH	配合量				
	実施例 2 1	実施例 2 2	実施例 2 3	実施例 2 4	実施例 2 5
5- α 受容体拮抗剤	塩酸 グラニセトロン 147.4mg	塩酸 アサセトロン 728.8mg	塩酸 トロピセトロン 372.2mg	塩酸 ラモセトロン 60mg	塩酸 オンダノセトロン 330mg
ペクチン (三晶糖製)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
寒天 (伊那食品工業株)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
イオタカラギーナン (三晶糖製)	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g
デキストリン	5g	5g	5g	5g	5g
伯局 14 日濃化詞	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g	0.2g
クエン酸 (伯局 14)	1g	1g	1g	1g	1g
クエン酸ナトリウム (日局 14)	40g	40g	40g	40g	40g
精製白糖 (日局 14)	20g	20g	20g	20g	20g
クリセリン (日局 14)	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
亜硫酸 (大東化学株 0)	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
パラオキ酸 (伯局 14)	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
香料	微量	微量	微量	微量	微量
pH	5	5	5	5	5
精製水を加えて全量を198gに調整し、容器に充填					

[0040] [表6]

成分 及び pH	配合量				
	比較例 1	実施例 2 6	実施例 2 7	実施例 2 8	実施例 2 9
塩酸 クラニセトロン 147.4mg		塩酸 アザセトロン 728.8mg	塩酸 トロピセトロン 312.2mg	塩酸 ラモセトロン 66mg	塩酸 オndanセトロン 330mg
カルボカラギーナン 仁製	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	—
イオタカラギーナン ・O晶製	0.8g	0.8g	0.8g	0.8g	0.8g
ローメトキシル ベクチン	—	—	—	—	0.4g
ローカストヒーンガム (CP ケルコ仕 三栄源 FF1)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
デキストリン (日局 14、日薬化学)	5g	5g	5g	5g	5g
クエン酸 (日局 14)	0.3g	0.8g	0.12g	0.5g	1g
クエン酸ナトリウム (日局 14)	1g	1g	1g	0.8g	0.5g
ポリアクリル酸ナトリ ウム 日本純薬製	0.132g	0.132g	0.132g	0.132g	0.132g
D-ソルビトール (日局 14)	56g	56g	56g	56g	56g
グリセリン (日局 14)	27g	27g	27g	27g	出
酸ナ (大東化学社製)	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
パラオキシン 昌香酸 プロピル 日局 14)	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g
香料	微量	微量	微量	微量	纏
pH	8	7	6	5	3
精製水を加えて全量を198gに調整し、容器に充填					

[0041] [表7]

成分 及び pH	配合量				
	実施例 30	実施例 31	実施例 32	実施例 33	実施例 34
5-HT ₃ 受容体拮抗剤	塩酸 グラニセトロン 147.4mg	塩酸 アザセトロン 728.8mg	塩酸 トロピセトロン 372.2mg	塩酸 ラモセトロン 66mg	塩酸 オンダンセトロン 330mg
カッパカラギーナン (三晶(株)製)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
イオタカラギーナン (三晶(株)製)	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g	0.9g
ローカストビーンガム (CFケルコ社、三栄源FFI)	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g	0.4g
デキストリン (日局14：日薬化学)	5g	5g	5g	5g	5g
クエン酸 (日局14)	0.12g	0.12g	0.12g	0.12g	0.12g
クエン酸ナトリウム (日局14)	1g	1g	1g	1g	1g
ポリアクリル酸ナトリウム (日本純薬(株)製)	4mg	4mg	4mg	4mg	4mg
D-ソルビトール (日局14)	56g	56g	56g	56g	56g
グリセリン (日局14)	27g	27g	27g	27g	27g
パラオキシ安息香酸 プロピル (日局14)	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g
香料	微量	微量	微量	微量	微量
pH	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5
精製水を加えて全量を198gに調整し、容器に充填。					

[0042] <試験例1ノ

本発明のゼリー状組成物の安定性に及ぼすpHの影響

実施例26～29及び比較例1で得られたゼリー状組成物(ゲル化剤と緩衝剤の種類及び量を調整することで、pHを3～8に調整したもの)を、アンプルに封入した経口医薬、及びスティックに充填した経口医薬について、安定性試験を実施した。

1) アンプル封入品は、70℃、2週間経過後条件下での保存試験とした

2) スティック充填品は、室温保存又は40℃75%RHで、1箇月又は2箇月経過後条件下での保存試験とした

保存後の組成物の色を観察した。それらの観察結果を表8に示す。

[0043] [表8]

	難 醗	スティック品 室温 2箇月	アンプル品 7 0℃ 2週間	スティック品 4 0℃ 7 5% 1箇月	スティック品 4 0℃ 7 5% 2箇月
実施例 2 6 (pH 7)	無色	無色	無色	無色	無色
実施例 2 7 (pH 6)	無色	無色	無色	無色	無色
実施例 2 8 (pH 5)	無色	無色	無○	無色	無色
実施例 2 9 (pH 3)	無色	無色	無色	無色	無色
比較例 1 (pH 8)	無色	無色	微黄色	無色	微黄色

[0044] 表8に示された通り、実施例26～29、及び比較例1の経口医薬組成物はいずれも、スティック品の室温保存品および40℃75%RH1箇月保存品については、無色のままであった。しかし、アンプル品の7 0℃2週間保存品、及びスティック品の4 0℃75%RH2箇月保存品については、実施例26～29では無色のままであるのに対し、比較例1では着色が見られた。すなわち、pHが3～7の組成物は、pHが8である組成物と比較して安定なことがわかる。

[0045] <試験例2ノ

本発明のゼリー状組成物の安定性に及ぼす還元剤の影響

上記実施例1～5で得られたゼリー状組成物、および実施例30～34で得られたゼリー状組成物（還元剤であるピロ亜硫酸ナトリウムを含まないこと以外は、実施例1～5と同様である）をアンプルに封入した経口医薬（アンプル封入品）を、8 0℃で保存した。調整直後、ならびに8 0℃で5時間及び1 0時間保存したものの色調を観察した。それらの結果を表9に示す。

[0046] [表9]

	調製直後	5 時間後	1 0 時間後
実施例 1	無色	無色	無色
実施例 2	無色	無色	無色
実施例 3	無色	無色	無色
実施例 4	無色	無色	無色
実施例 5	無色	無色	無色
実施例 3 0	無色	やや帯黄色	微黄色
実施例 3 1	無色	微黄色	微黄色
実施例 3 2	無色	微黄色	黄色
実施例 3 3	無色	無色	やや帯黄色
実施例 3 4	無色	微黄色	微黄色

[0047] 表9に示されたように、実施例3 0～34の組成物は時間とともに変色していくのに対し、実施例1～5の組成物は無色のまま変化が見られない。これは、還元剤の添加により、組成物が安定化されていることを示す。

[0048] <試験例3ノ

本発明ゼリー状組成物の観察結果

実施例1～25で得られた組成物を、アンプルに封入した経口医薬、及びスティックに充填した経口医薬について、安定性試験を実施した。試験条件は試験例1と同様である。いずれの経口医薬の組成物の色も、無色のまま変化が認められず、また離漿等の外観変化も認められなかった。

産業上の利用の可能性

[0049] 本発明は、5-HT₃受容体拮抗物の経口投与を必要とする癌患者、高齢者又は嚥下障害者に対して、反射的な嘔吐を伴わない剤型の製剤を提供することができる。また本発明は、前記製剤を、服用に際し取り扱いしやすい容器に封入または包装することにより、セルフメディケーションが容易な経口医薬を提供することができる。

請求の範囲

- [1] 5-HT₃受容体拮抗剤、ゲルイ₁₀剤および水を含み、pHが7以下であるゼリー状経口医薬組成物。
- [2] 還元剤をさらに含む、請求項1に記載の経口医薬組成物。
- [3] 前記5-HT₃受容体拮抗剤がアザセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン、ラモセトロンもしくはオンダンセトロン、またはこれらの有機酸塩もしくは無機酸塩である、請求項1または2に記載の経口医薬組成物。
- [4] 前記ゲルイ₁₀剤が、カラギーナン、ペクチン、寒天、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、マンナン、コンニャク、コンニャクマンナン、グルコマンナン、キトサン、キサンタンガム、タマリント種子多糖類、ジェランガム、カラヤガム、もしくはカシアガム、またはこれらの2種以上の組み合わせである、請求項1または2に記載の経口医薬組成物。
- [5] 前記ゲルイ₁₀剤がカラギーナンを含み、該カラギーナンがカッパ(κ)カラギーナン及び／又はイオタ(ι)カラギーナンである、請求項1または2に記載の経口医薬組成物。
- [6] 増粘剤をさらに含む、該増粘剤がローカストビーンガム、アラビアゴム、トラガント、デキストリン、デキストラン、アラビノガラクトサン、プルラン、カルメロースナトリウム、ヒドロプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、コポリドン、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸ナトリウム、もしくはマクロゴール、またはこれらの2種以上の組み合わせである、請求項1または2に記載の経口医薬組成物。
- [7] カリウムまたはカルシウムの水溶性塩類をさらに含む、請求項1または2に記載の経口医薬組成物。
- [8] 請求項1～7のいずれか一項に記載の経口医薬組成物を遮光タイプの容器に収容させた経口医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/012835

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/00 (2006.01), **A61K31/4178** (2006.01), **A61K31/4184** (2006.01),
A61K31/439 (2006.01), **A61K31/5386** (2006.01), **A61K47/36** (2006.01),
A61K47/02 (2006.01), **A61K47/12** (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documents searched (classification system followed by classification symbols)

A61K9/00 (2006.01), **A61K31/00** (2006.01), **A61K47/00** (2006.01)

Documentation searched other than minimum documents on to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Kbho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Kbho 1996-2005
 Kokai Jitsuyo Shinan Kbho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Kbho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAP (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN), JOI S

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	wo 01/66083 AI (TAISHO PHARM CO., LTD.), 13 September, 2001 (13.09.01), Full text; Claims; page 4, lines 16 to 20 S AU 2001/41060 AI	1-13
Y	JP 2001-114696 A (Ohta Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 April, 2001 (24.04.01), Full text; Claims; Par. No. [0013] (Family: none)	1-8
Y	JP 11-92402 A (Eisai Co., Ltd.), 06 April, 1999 (06.04.99), Full text; Claims 2, 7, 9; Par. Nos. [0012] to [0013]; examples 4, 5 & wo 99/4818 AI	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C☐ See patent family annex

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 19 October, 2005 (19.10.05)

Date of mailing of the international search report
 01 November, 2005 (01.11.05)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

Doc Avd 010 C001

International applica on No

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

[illegible]

国際調査報告

国際特許番号 PCT/JP2005/012835

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

A61K9/00 (2006.01), A61K31/178 (2006.01), A61B31/4184 (2006.01), A61K31/439 (2006.01), A61B31/B386 (2006.01),

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

A61K9/00 (2006.01), A61B31/00 (2006.01), A61K47/00 (2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本 国実用新案公報	1922 - 1996年
日本 国公開実用新案公報	1971 - 2005年
日本 国実用新案登録公報	1996 - 2005年
日本 国登録実用新案公報	1994 - 2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAP (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPIDS (STN), JOIS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するとき枚、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/66083 A1 (TAISHO PHARM CO LTD) 2001.09.13 文献全体 ; 特許 請求の範囲、P.4 第 16-20 行 & AU 2001/41060 A1	1 - 8
Y	JP 2001-114696 A (太田製薬株式会社) 2001.04.24 文献全体 ; 特許請求の 範囲、[0013] (ファミリーなし)	1 - 8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

引用文献のカテゴリー

IAJ 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの

IEJ 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの

ILJ 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

IOJ 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

IPJ 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の役に公表された文献

ITJ 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

IXJ 特に関連のある文献であって、当議文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

IYJ 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

r&j 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.10.2005

国際調査報告の発送日

01.11.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保 元浩

電話番号 03-3581-1101

4C

829

内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 11-92402 A (特許イ株式会社) 1999.04.06 文献全体 ; 請求項 2,7,9、 [0012] - [0013]、実施例 4,5 & WO 99/4818 A1	1 - 8
Y	WO 02/74100 A1 (TAISHO PHARM CO LTD) 2002.09.26 文献全体 ; 特 許請求の範囲、実施例 1-6 & AU 2002/238866 A1	1 - 8
Y	WO 99/20285 A1 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO LTD) 1999.04.29 文献全体 ; 製造例 21-23 (ファミリーなし)	1 - 8
Y	WO 99/20247 A1 (SANWA KAGAKU KENKYUSYO CO LTD) 1999.04.29 文献全体 ; 製造例 23,24 & EP 1031345 A1 & US 6703013 B	1 - 8
Y	JP 2-247116 A (スターリング・ト・TJク・イン K オ・レ・秒ト) 1990.10.02 文献全体 ; 特許請求の範囲、P.4 右下欄下から 5-3 行 & EP 379147 A1 & AU 90/47860 B & CA 2007752 A1 & US 5288479 A	1 - 8
Y	JP 11-322606 A (小林製薬工業株式会社) 1999.11.24 文献全体 ; 特許 請求の範囲、[0018] - [0019]、実施例、[0056]、図 23 (フ ファミリーなし)	1 - 8
Y	JP 10-508866 A (ク・刀ノ、ウィルム、インコ・ホ・レーテト) 1998.09.02 文献全体 ; 特 許請求の範囲 REGISTRY NO. 99614-01-4 & WO 96/15786 A2 & FR 2727015 A1 & GB 2295317 A & CA 2205546 A1 & AU 9643135 B & EP 792149 A2	1 - 8
Y	LLACER, JM ET AL. 'ADSORPTION-DESORPTION OF ONDANSETRON ON LATEX PARTICLES.' DRUG DEV. IND. PHARM., (2000) 26(3) P.237-242 文献全体 ; P.237-238 INTRODUCTION、P.240 右欄、P.241 右欄 REGISTRYNO. 99614-02-5	1 - 8
Y	QUERCIA, RA ET AL. 'STABILITY OF GRANISETRON HYDROCHLORIDE IN AN EXTEMPORANEOUSLY PREPARED ORAL LIQUID.' AM. J. HEALTH SYST. PHARM., (1997) 54(12) P.1404-1406 文献全体 ; P.1406 左欄第 4-10 行 REGISTRYNO. 107007-99-8	1 - 8

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 03/72083 A2 (ROEHM GMBH & CO KG) 2003.09.04 文献全体 ; CLAIM1,78, P.4 第 4-10 行、P.17 T から第 3 行 & DE 10208344 A1 & AU 2003/210196 A1 & EP 1478344 A2 & US 2004/2533 14 A1 & KR 2004/84936 A & JP 2005-526731 A	1 - 8
Y	RUIZA. ET AL. ' PHYSICAL CHARACTERISTICS OF POLYMER COMPLEXES IN SUSPENSION OBTAINED FROM CELLULOSIC LATEXES WITH ONDANSETRON.' J. MATER. SCI. MATER. MED., (2004 JUN.) 15 (6) P.659-664 文献全体 ; REGISTRY NO. 99614-02-5	1 - 8
Y	LEAK, RE ET AL. ' PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF ONDANSETRON INJECTION.' EUR. J. CANCER CLIN. ONCOL., (1989) 25 (SUPPL.1) P.S67-69 文献全体 ; P.S67 右欄 REGISTRY NO. 99614-01-4, 99614-02-5	1 - 8
Y	JP 2000-516204 A (樹シジエン インコーポレーテッド) 2000.12.05 文献全体 ; 特 許請求の範囲、表 2 化合物 71,142 REGISTRYNO. 99614-02-5, 109889-09-0 & WO 98/159 A1 & CA 2258965 A1 & AU 9734975 B & EP 954327 A1	1 - 8
A	JP 10-236980 A (久光製薬株式会社) 1998.09.08 文献全体 ; 請求項 4 5、 [0007] 、 [0016] 、 実施例 (フアミリーなし)	1 - 8
A	WO 01/89476 A1 (NPD LLC) 2001.11.29 文献全体 ; ABSTRACT、 CLAIM1,5,10 REGISTRYNO. 109889-09-0 (フアミリーなし)	1 - 8

(A欄の続き)

A61K47/36 (2006.01), A61K47/02 (2006.01), A61K47/12 (2006.01)

2005.04.14
PCT/JP2005/012835